

El ácido salicílico y su participación en la resistencia a patógenos en plantas

Gerardo Rangel Sánchez, Elda Castro Mercado, Elda Beltran Peña, Homero Reyes de la Cruz y Ernesto García Pineda

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Edif. B1, Ciudad Universitaria, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Resumen

Las respuestas de las plantas contra el ataque de patógenos resultan en cambios importantes en los niveles de varias fitohormonas dentro de las cuales el ácido salicílico (AS) juega un papel preponderante. El AS ha sido más conocido por su papel medicinal en humanos que por su actividad regulatoria en plantas. Sin embargo, su participación como una molécula de señalización en plantas, específicamente durante las reacciones de defensa en contra de patógenos, ha llegado a ser evidente durante las dos últimas décadas de investigación. En este escrito se hace una revisión de la importancia de esta fitohormona como una molécula señal clave durante el fenómeno de resistencia a patógenos en plantas.

Palabras clave: Ácido salicílico, respuestas de defensa, señalización en plantas, resistencia sistémica adquirida.

Abstract

Plant responses against pathogen infection results in significant changes in the levels of several phytohormones, particularly those regarding salicylic acid (SA) which is known to play a major role. SA has been most commonly known for its role in human medicine rather than for its regulatory activity in plants. However, its major involvement as a signaling molecule in plants, specifically during defense reactions against pathogens, has become evident during the last two decades of research. In this paper we review the importance of this phytohormone as a key signaling molecule for the phenomenon of disease resistance in plants.

Keywords: Salicylic acid, defense responses, signaling in plants, systemic acquired resistance.

Introducción

La resistencia natural de las plantas a patógenos e insectos herbívoros se basa en efectos combinados de barreras preformadas y mecanismos inducibles. En ambos casos, las plantas utilizan defensas físicas y bioquímicas en contra de los invasores. En contraste con la resistencia constitutiva, la resistencia inducida se basa en el reconocimiento del invasor y un evento subsecuente de transducción de señales que conduce a la activación de las defensas. En muchos casos, la infección localizada induce resistencia en contra de un amplio espectro de diferentes patógenos tales como hongos, bacterias o virus. Esta resistencia se expresa localmente en el sitio de ataque por el patógeno y sistémicamente, en partes no infectadas de la planta. Los mecanismos de defensa involucrados incluyen una combinación de cambios físicos, químicos y moleculares, tales como lignificación o la inducción de varias proteínas relacionadas con la patogénesis (PR) (Van Loon, 1997). Una de las respuestas de defensa activas más efectivas es la resistencia sistémica adquirida (RSA). La RSA implica la producción por la planta de una o varias señales móviles que están involucradas en la activación de los mecanismos de resistencia en partes no infectadas. Así, la infección predispone a la planta a resistir efectivamente ataques adicionales (Vlot *et al.*, 2008; Mauch-Mani y Métraux, 1998). Se ha reportado que el ácido salicílico es una señal importante en las reacciones de defensa de la planta. El objetivo del presente artículo es hacer una revisión del papel del AS durante las respuestas de defensa contra patógenos en planta.

El ácido salicílico como una hormona vegetal multifuncional

El ácido salicílico forma parte de un amplio grupo de compuestos sintetizados en plantas denominados fenólicos, los cuales poseen en su estructura química un grupo hidroxilo unido a un anillo aromático. Los compuestos fenólicos participan en muchas funciones metabólicas en plantas, como son la síntesis de lignina, actividad alelopática, y en algunos casos en la biosíntesis de compuestos relacionados a la defensa como las fitoalexinas. El AS participa en procesos como la germinación de semillas, crecimiento celular, respiración, cierre de estomas, expresión de genes asociados a senescencia, repuesta a estrés abiótico y de forma esencial en la termogénesis, así como en la resistencia a enfermedades (Raskin, 1992; Métraux y Raskin, 1993; Humphreys y Chapple, 2002; Vlot *et al.*, 2009). Adicionalmente, se ha descrito que en algunos casos el efecto del AS dentro del metabolismo de las plantas puede ser de forma indirecta ya que altera la síntesis y/o señalización de otras hormonas que incluyen la vía del ácido jasmónico (AJ), etileno (ET), y auxinas (Lorenzo y Solano 2005; Broekaert *et al.*, 2006; Loake y Grant 2007; Balbi y Devoto 2008).

En relación a la biosíntesis del AS, se ha descrito que puede ser generado por dos distintas vías enzimáticas que requieren del metabolito primario corismato (Garcion y Métraux, 2006; Chen *et al.*, 2009). El aminoácido L-fenilalanina, puede ser convertido en ácido salicílico por dos vías, una mediante el intermediario benzoato y la otra mediante el ácido cumárico, a través de una serie de reacciones enzimáticas inicialmente catalizadas por la

✉ Autor de correspondencia: Ernesto García Pineda, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, Edif. B1, Ciudad Universitaria, CP 58040. Email: egpineda@umich.mx

enzima Fenilalanina Amonio Liasa (FAL). A su vez, el corismato puede también ser convertido en AS vía isocorismato, en un proceso de dos pasos que implica la participación de las enzimas Isocorismato Sintasa (ICS) e Isocorismato Piruvato Liasa (IPL) (Verberne *et al.*, 2000; Wildermuth *et al.*, 2001) (Fig. 1). La mayor parte del AS producido como respuesta el ataque por patógenos es sintetizado por la segunda vía en *Arabidopsis*, *Nicotiana benthamiana* y tomate (*Solanum lycopersicum*) (Wildermuth *et al.*, 2001; Uppalapati *et al.*, 2007; Catinot *et al.*, 2008). La mayoría del AS en la planta es convertido a AS O-β-glucósido (ASG) por medio de una enzima llamada AS glucosil transferasa (ASGT) inducible por patógenos (Dean *et al.*, 2005). En *Arabidopsis*, el AS es sintetizado probablemente en cloroplastos (Strawn *et al.*, 2007), mientras que en tabaco la enzima ASGT parece estar localizada en el citosol. El ASG, en tabaco, es activamente transportado del citosol hacia la vacuola, donde puede funcionar como una forma almacenada inactiva que puede ser convertida a AS en caso de ser necesario (Dean *et al.*, 2005).

El salicilato de metilo (SMe), es otro derivado del AS y/o su

forma glucosilada (SMeG) también puede acumularse en niveles relativamente altos *in vivo* (Shulaev *et al.*, 1997; Dean *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2007). Se ha demostrado que tanto el SMe como el ASG son biológicamente inactivos, mientras que una forma hidroxilada del AS, el ácido 2,5 dihidroxibenzoico (ácido gentísico), que también se acumula en plantas, puede inducir la expresión de genes *PR* específicos en tomate que no son inducidos por ácido salicílico (Chen *et al.*, 2009; Bellés *et al.*, 1999).

El ácido salicílico y su antagonismo en la resistencia a patógenos en plantas

White (1979) reporto por primera vez la participación del AS en la resistencia a enfermedades en experimentos en donde inyectó aspirina (ácido acetil salicílico, un derivado del AS) ó directamente AS, a hojas de tabaco de una línea resistente (*N. tabacum* cv. Xanthi-*nc*) y observo la producción de proteínas relacionadas a la patogénesis, conocidas también como proteínas PR, las cuales son un grupo heterogéneo de proteínas que se inducen en plantas por la infección de un patógeno. De manera paralela a la producción de proteínas PR, observo un aumento

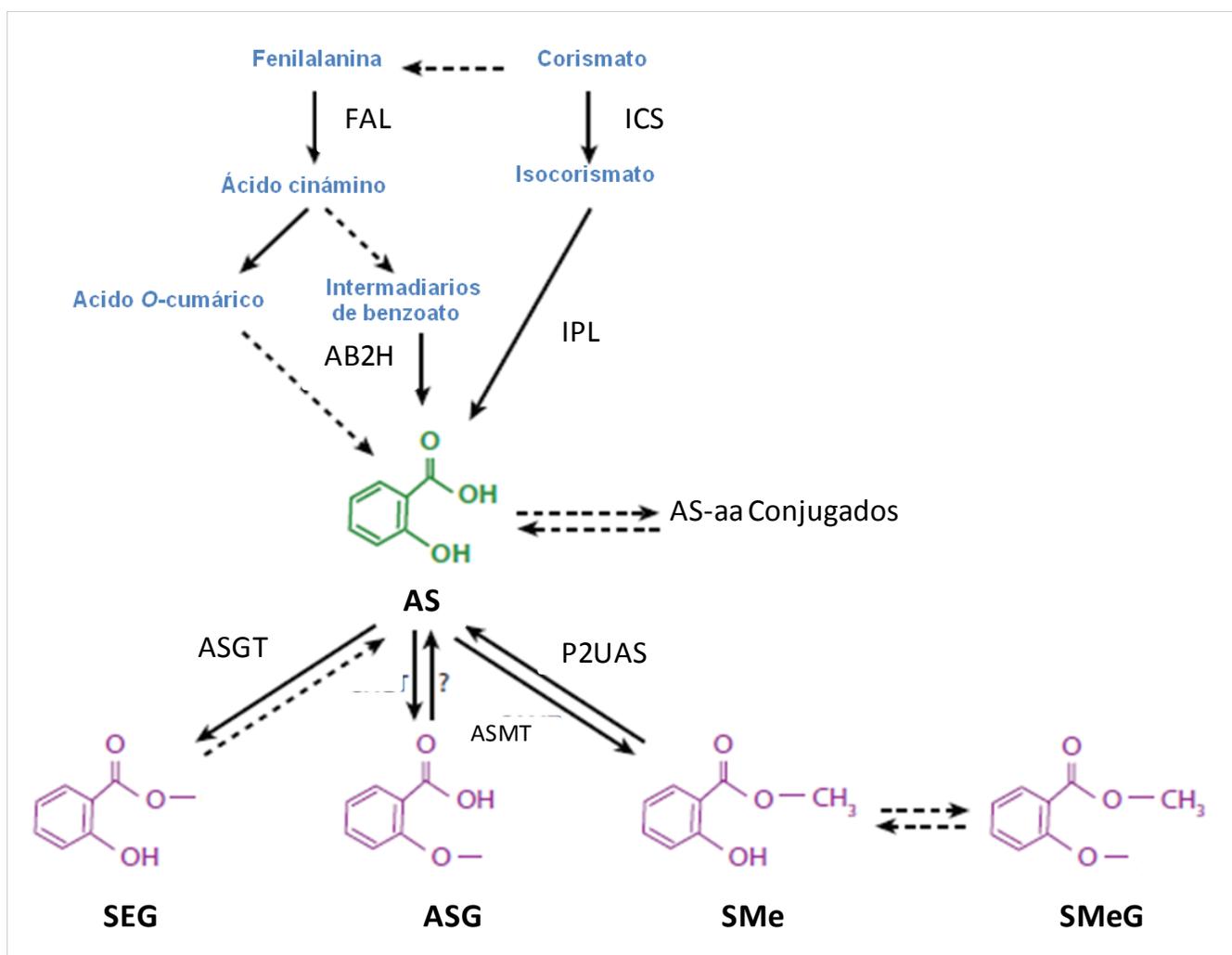


Figura 1. Biosíntesis y metabolismo del AS. Abreviaturas: FAL, fenilalanina amonio liasa; ICS, isocorismato sintasa; IPL, isocorismato piruvato liasa; AB2H, ácido benzoico 2-hidroxi-lasa; AS, ácido salicílico; ASGT, ácido salicílico glucosil transferasa; aa, amino ácidos; ASMT, AS metil transferasa; P2UAS, proteína 2 unida a AS; MES, metil esterasa; SEG, saliciloil éster glucosa; ASG, AS O-β glucósido; SMe, salicilato de metilo; SMeG, salicilato de metilo O-β-glucósido. (Modificado de Vlot *et al.*, 2009).

en la resistencia contra la infección por el virus del mosaico del tabaco (TMV), la cual se manifestó por una reducción del 90% en el número de lesiones en el tejido analizado. Además, en las plantas de tabaco resistentes (*Xanthi-nc*), pero no en las susceptibles (*Xanthi-n*), la concentración de AS endógeno aumentó alrededor de 40 veces en hojas inoculadas con el virus y aproximadamente 10 veces en hojas no inoculadas de la misma planta (revisado en detalle en: Malamy y Klessig, 1992; Raskin, 1992). En la actualidad se ha reportado que en muchas plantas el tratamiento con AS o compuestos afines (ver más adelante) induce la expresión de genes *PR* y/o resistencia contra virus, bacterias y hongos patógenos (Vlot et al, 2009).

El AS parece jugar un papel esencial en la ruta de transducción de señales que conduce a la activación de genes que codifican no solo para proteínas PR, sino también para el establecimiento de la respuesta hipersensible (RH), considerada como una muerte celular programada que se desarrolla para delimitar el área de infección de un patógeno, así como en la resistencia sistémica adquirida (RSA) (Fig. 2). Ésta es una respuesta de defensa a nivel sistémico que se produce como resultado de la exposición y sobrevivencia inicial a un patógeno (Raskin, 1995; Durner et al., 1997).

La evidencia más fuerte de la participación del AS como una señal de defensa esencial en plantas ha surgido de estudios en donde los niveles endógenos de AS fueron alterados. El primero de estos estudios se realizó utilizando líneas de tabaco transgénicas o de *Arabidopsis* que expresaban el gen *nahG* de la bacteria *Pseudomonas putida*, que codifica para una enzima llamada salicilato hidroxilasa la cual metaboliza al AS para convertirlo en catecol, evitando así su acumulación. Después de la infección por patógenos, estas plantas fueron incapaces de acumular altos niveles de AS, y no lograron desarrollar la RSA o expresar genes *PR* en las hojas. Por el contrario, mostraron mayor susceptibilidad a patógenos tanto virulentos como avirulentos (Gaffney et al, 1993; Delaney, 1994). La resistencia y la expresión de genes *PR* se restauraron con la adición de un compuesto análogo del AS: el ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (AIN) (Vernooij et al, 1995; Shah, 2003).

El papel del AS como una señal implicada en la defensa ha sido bien establecido en plantas dicotiledóneas, pero en monocotiledóneas este fenómeno ha sido poco estudiado, no obstante se ha encontrado que en estas plantas la inducción de la expresión de proteínas PR en maíz, arroz, trigo (Morris et al., 1998; Hwang et al., 2008), y cebada (Kogel et al., 1994;

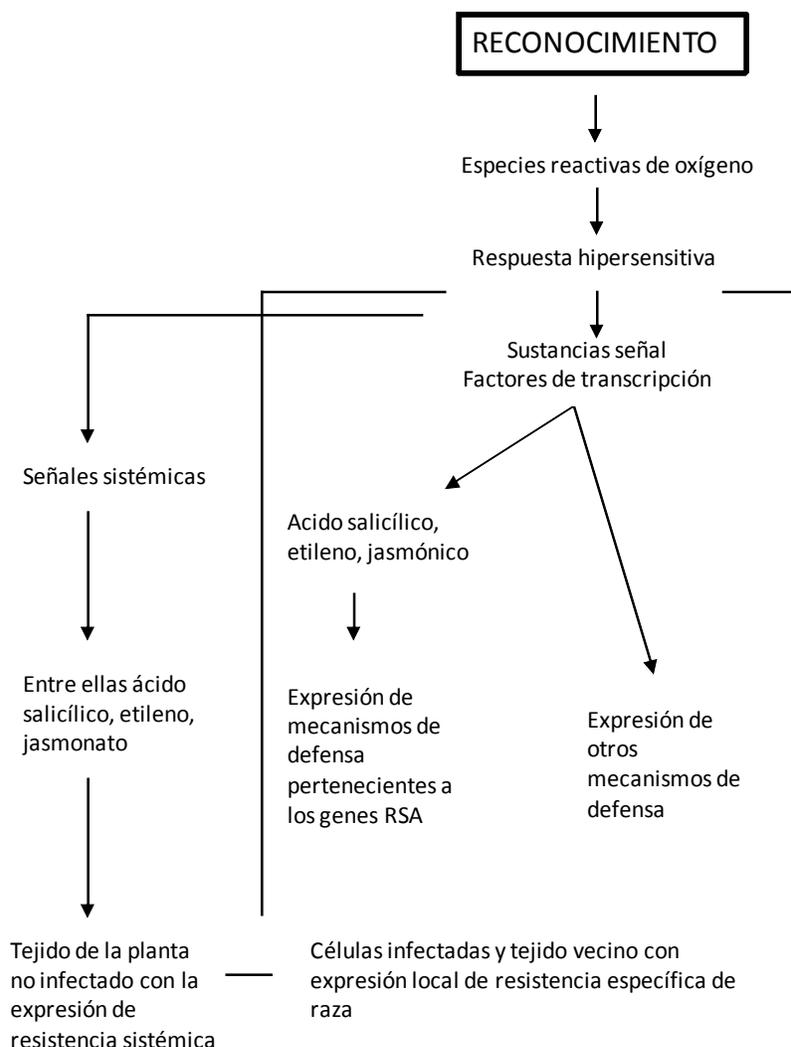


Figura 2. Expresión de la Resistencia Sistémica Adquirida (RSA). (Tomado de Camarena-Gutiérrez y de la Torre-Almaráz, 2007).

Anand *et al.*, 2003), aplicando AS o sus análogos sintéticos, AIN ó el S-metil benzo [1,2,3] tiadiazol-7-carbotioato (BTC), y el incremento en los niveles de AS endógeno que resultan en la resistencia en plantas de cebada contra el ataque de patógenos bacterianos como *P. syringae* pv. *syringae*, ha sugerido que el AS es un componente importante en la señalización contra patógenos y que muchos de los componentes implicados en estas rutas son análogos a los utilizados en plantas dicotiledóneas (Vlot *et al.*, 2009).

El ácido salicílico y su relación con otras vías de señalización de hormonas en plantas

Se ha descrito que en los sistemas vegetales existen tres principales fitohormonas las cuales son las responsables de varias respuestas de defensa en contra de diversos patógenos o en contra de estrés abiótico: AS, AJ y ET. Para el caso del AS, existen evidencias de que participa en el sistema de defensa de las plantas contra el ataque por patógenos biotróficos (patógenos que invaden la planta y que se alimentan de células metabólicamente activas, mediante unas estructuras especializadas llamadas haustorios) y hemibiotróficos (patógenos que mantienen vivas las células de sus hospederos mientras se establecen en el tejido, y solo después de esta fase, cambian a un estilo de vida necrotrofico). Por ejemplo, plantas mutantes que habían sido afectadas en la acumulación de AS mostraron un aumento en la susceptibilidad ante el ataque de patógenos biotróficos ó hemibiotróficos. Por el contrario, el AJ y el ET se asocian con la defensa ante el ataque por patógenos necrotroficos (patógenos que no poseen estructuras de nutrición especializadas, y que obtienen los nutrientes de células muertas, por lo que producen la muerte de las mismas desde el principio de la infección) ó contra insectos herbívoros. Se ha descrito que las rutas de AS y AJ/ET son mutuamente antagonistas; sin embargo, también se han reportado evidencias de interacciones sinérgicas entre estas vías, lo cual sugiere que la red de señalización activada y utilizada por la planta es dependiente de la naturaleza del patógeno, así como de su modo de patogenicidad (Adie, 2007). Uno de los principales componentes que regulan la vía de señalización del AS es una proteína llamada NPR1 (de non-expressor of PR genes 1), la cual es capaz de interactuar con factores transcripcionales del tipo TGA, algunos de los cuales son capaces de unirse a elementos cis del promotor de genes como *PR-1* (Spoel *et al.*, 2007).

Asimismo, el uso de mutantes que se encuentran afectadas tanto en la acumulación como en la respuesta al AS, muestra una expresión elevada de genes regulados por ET/JA, que en ocasiones puede ser revertida por la adición de un inductor de la señalización de AS, como el AIN. Aunque existen numerosos ejemplos sobre interacciones entre el AS y el AJ en la señalización asociada a los mecanismos de defensa, aún faltan por elucidar los componentes implicados y la forma en que estas interacciones se llevan a cabo. En *Arabidopsis*, se ha reportado que el factor de transcripción específico de plantas, WRKY70, puede explicar a nivel molecular el antagonismo entre las rutas de señalización de defensa mediadas por AS y AJ (Li *et al.*, 2004). Su expresión es activada por AS de una forma independiente de NPR1 y reprimida por AJ. A su vez, la sobre expresión constitutiva de este factor aumenta la resistencia a patógenos virulentos y conduce

a la expresión constitutiva de genes PR normalmente inducida por AS. Por otra parte, la supresión en antisentido de WRKY70 activa los genes de respuesta a AJ dependientes de COI1 (un gen que es requerido para la regulación de la defensa mediada por AJ). Todos estos datos sugieren el papel de WRKY70 como activador de los genes inducidos por AS y represor de los genes de respuesta a AJ, integrando las señales de ambas rutas antagonistas. Por último, la MAP cinasa MPK4 representaría el ejemplo contrario a WRKY70, ya que esta proteína es necesaria para la expresión génica en respuesta a AJ (Petersen *et al.*, 2000). En la mutante *mpk4*, las dos rutas mayoritarias de defensa en plantas se ven afectadas de una contrastante, ya que las defensas dependientes de AS están constitutivamente activadas debido a los niveles elevados de AS que presenta, así como la RSA y el gen de defensa *PRI*, mientras que la inducción de genes de defensa dependientes de AJ está bloqueada. Estos resultados indican que la cascada de MPK4 puede suprimir simultáneamente la biosíntesis de AS y promover la percepción/respuesta al AJ necesaria para inducir genes de defensa como el *PDF1.2* (Lorenzo y Solano, 2005).

Modo de acción del ácido salicílico durante las respuestas de defensa

Se ha propuesto un modo de acción para el AS basándose en el hallazgo de que éste se une e inhibe a la enzima catalasa (Chen *et al.*, 1993; Loake y Grant, 2007). La inhibición de la catalasa podría conducir a un incremento en la concentración del peróxido de hidrogeno (H_2O_2) o de otras especies reactivas de oxígeno derivadas de esta molécula. El H_2O_2 podría tener una actividad antibiótica en contra de patógenos, y sus intermediarios podrían en la cascada de señalización para la expresión de genes de defensa (Durner *et al.*, 1997; Loake y Grant, 2007). Esta hipótesis fue cuestionada por experimentos en donde se demostró que: (1) la inducción de proteínas relacionadas a la defensa tales como las PR1 no se acumulan como resultado de la producción del H_2O_2 derivado de la inhibición de la catalasa por AS, sino del AS directamente; (2) la actividad de la catalasa no decrece después de la inoculación de un patógeno o del tratamiento con AS; (3) los niveles de AS en la respuesta sistémica son demasiado pequeños para inhibir a la catalasa, y (4) el H_2O_2 en altos niveles puede inducir la producción de AS (Bi *et al.*, 1995; Leon *et al.*, 1995; Neuenschwander *et al.*, 1995; Summermatter *et al.*, 1995; Loake y Grant, 2007). Por ello, se propuso otro modo de acción para el AS basándose en la habilidad que tiene para formar por si mismo radicales libres de AS por medio de la inhibición de enzimas que contienen grupos hemo, tales como peroxidasa y catalasa (Durner *et al.*, 1997). Se ha sugerido que tales radicales fenólicos libres podrían ser potentes iniciadores de la peroxidación de lípidos, cuyos productos podrían activar reacciones de defensa (Goodman y Novacky, 1994; Loake y Grant, 2007). Sin embargo, esta sugerencia no se ha explorado a detalle y falta por demostrar que los productos de la peroxidación de lípidos se acumulan a niveles lo suficientemente altos y en el tiempo adecuado después de la infección para funcionar como inductores efectivos de las respuestas de defensa.

Conclusiones

Los resultados de numerosas investigaciones realizadas durante

las dos últimas décadas han demostrado que el AS juega un papel importante en varios aspectos de las respuestas de defensa posteriores al ataque de un patógeno. Estas incluyen entre otras, la activación de la muerte celular, la expresión de proteínas PR, así como la inducción de la resistencia local y sistémica a enfermedades. Sin embargo, el AS parece utilizar diferentes mecanismos para inducir estas respuestas. Además, éste interactúa positiva ó negativamente con otras vías de señalización hormonal para inducir algunas respuestas de defensa. Resulta interesante, por lo tanto, seguir explorando las vías de señalización de esta molécula en el contexto de la resistencia a enfermedades en plantas.

Referencias

- Adie, B.A.** Pérez-Pérez, J. Pérez-Pérez, M. Godoy, M. Sánchez-Serrano, J.J. Schmelz, E.A. y R. Solano. (2007). ABA is an essential signal for plant resistance to pathogens affecting JA biosynthesis and the activation of defences in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*. 19: 1665–1681.
- Anand, A.** Schmelz, E.A. y S. Muthukrishnan. (2003). Development of a lesion-mimic phenotype in a transgenic wheat line overexpressing genes for pathogenesis-related (PR) proteins is dependent on salicylic acid concentration. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 16: 916–925.
- Balbi, V.** y A. Devoto. (2008). Jasmonate signalling network in *Arabidopsis thaliana*: crucial regulatory nodes and new physiological scenarios. *New Phytologist*. 177: 301–318.
- Bellés, J.M.** Garro, R. Fayos, J. Navarro, P. Primo, J. y V. Conejero. (1999). Gentisic acid as a pathogen-inducible signal, additional to salicylic acid for activation of plant defenses in tomato. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 12: 227–35.
- Bi, Y.M.** Kenton, P. Mur, L. Darby, R. y J. Draper. (1995). Hydrogen peroxide does not function downstream of salicylic acid in the induction of PR protein expression. *The Plant Journal*. 8: 235–245.
- Broekaert, W.F.** Delaure, S.L. De Bolle, M.F. y B.P. Cammue. (2006). The role of ethylene in host-pathogen interactions. *Annual Review of Phytopathology*. 44: 393–416.
- Camarena, G.G.** y A.R. de la Torre. (2007). Resistencia sistémica adquirida en plantas: Estado actual. *Revista Chapingo. Series Ciencias forestales y del medio ambiente*. (13) 002: 157–162.
- Catinot, J.** Buchala, A. Abou-Mansour, E. y J.P. Métraux. (2008). Salicylic acid production in response to biotic and abiotic stress depends on isochorismate in *Nicotiana benthamiana*. *FEBS Letters*. 582: 473–478.
- Chen, Z.** Silva, H. y D.F. Klessig. (1993). Active oxygen species in the induction of plant systemic acquired resistance by salicylic acid. *Science*. 262: 1883–1885.
- Chen, Z.** Zheng, Z. Huang, J. Lai, Z. y B. Fan. (2009). Biosynthesis of salicylic acid in plants. *Plant Signaling and Behavior*. 4: 493–496.
- Dean, J.V.** Mohammed, L.A. y T. Fitzpatrick. (2005). The formation, vacuolar localization, and tonoplast transport of salicylic acid glucose conjugates in tobacco cell suspension cultures. *Planta*. 221: 287–296.
- Delaney, T.P.** Uknes, S. Vernooij, B. Friedrich, L. Weymann, K. Negrotto, D. Gaffney, T. Gut-Rella, M. Kessman H. Ward E. y J. Ryals. (1994). A central role of salicylic acid in plant disease resistance. *Science*. 266: 1247–1250.
- Durner, J.** Shah, J. y D.F. Klessig. (1997). Salicylic acid and disease resistance in plants. *Trends in Plant Science*. 2: 266–274.
- Gaffney, T.** Friedrich, L. Vernooij, B. Negrotto, D. Nye, G. Uknes, S. Ward, E. Kessmann, H. y J. Ryals. (1993). Requirement of salicylic acid for the induction of systemic acquired resistance. *Science*. 261: 754–756.
- Garcion, C.** y J.P. Métraux. (2006). Salicylic acid. In *Plant Hormone Signaling*. 24: 229–255. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- Goodman, R.N.** y A.J. Novacky. (1994). *The hypersensitive reaction in plants to pathogens*. St Paul: APS Press.
- Humphreys, J.M.** y C. Chapple. (2002). Rewriting the lignin roadmap. *Current Opinion in Plant Biology*. 5: 224–229.
- Hwang, S.H.** Lee, I.A. Yie, S.W. y D.J. Hwang. (2008). Identification of an OsPR10a promoter region responsive to salicylic acid. *Planta*. 227: 1141–1150.
- Kogel, K.H.** Beckhove, U. Dreschers, J. Münch, S. y Y. Rommé. (1994). Acquired resistance in barley: the resistance mechanism induced by 2,6-dichloroisonicotinic acid is a phenocopy of a genetically based mechanism governing race-specific powdery mildew resistance. *Plant Physiology*. 106: 1269–1277.
- Leon, J.** Lawton, M.A. y I. Raskin. (1995). Hydrogen peroxide stimulates salicylic acid biosynthesis in tobacco. *Plant Physiology*. 108: 1673–1678.
- Li, J.** Brader, G. y T. Palva. (2004). The WRKY70 transcription factor: a node of convergence for jasmonate-mediated and salicylate-mediated signals in plant defense. *The Plant Cell*. 16: 319–331.
- Loake, G.** y M. Grant. (2007). Salicylic acid in plant defence—the players and protagonists. *Current Opinion in Plant Biology*. 10: 466–472.
- Lorenzo, O.** y R. Solano. (2005). Señalización de ácido jasmónico e interacciones con otras hormonas. *Biojournal.net*. 1: 1–16.
- Malamy, J.** y D.F. Klessig. (1992). Salicylic acid and plant disease resistance. *The Plant Journal*. 2: 643–654.
- Mauch-Mani, B.** y J.P. Métraux. (1998). Salicylic acid and systemic acquired resistance to pathogen attack. *Annals of Botany*. 82: 535–540.
- Métraux, J.P.** y I. Raskin. (1993). Role of phenolics in plant disease resistance. In *Biotechnology in Plant Disease Control*, ed. I. Chet, 11:191–209. New York: JohnWiley & Sons.
- Morris, S.W.** Vernooij, B. Titatarn, S. Starrett, M. Thomas, S. Curtis, C.W. Frederiksen, R.A. Bhandhufalck, A. Hulbert, S. y S. Uknes. (1998). Induced resistance responses in maize. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 11: 643–658.
- Neuenschwander, U.** Vernooij, B. Friedrich, L. Uknes, S. Kessmann, H. y J. Ryals. (1995). Is hydrogen peroxide a second messenger of salicylic acid in systemic acquired resistance? *The Plant Journal*. 8: 227–233.
- Park, S.W.** Kaimoyo, E. Kumar, D. Mosher, S. y D.F. Klessig. (2007). Methyl salicylate is a critical mobile signal for plant systemic acquired resistance. *Science*. 318: 113–116.
- Petersen, M.** Brodersen, P. Naested, H. Andreasson, E. Lindhart, U. Johansen, B. Nielsen, H.B. Lacy, M. Austin, M.J. Parker, J.E. Sharma, S.B. Klessig, D.F. y R. Martienssen. (2000). *Arabidopsis* Map kinase 4 negatively regulates systemic acquired resistance. *Cell*. 103: 1111–1120.
- Raskin I.** (1992). Role of salicylic acid in plants. *Annual Review of Plant Physiology*. 43: 439–463.
- Shah, J.** (2003). The salicylic acid loop in plant defense. *Current Opinion in Plant Biology*. 6: 365–371.
- Shulaev, V.** Silverman, P. y I. Raskin. (1997). Airborne signalling by methyl salicylate in plant pathogen resistance. *Nature*. 385: 718–721.

- Spoel, S.H.** Johnson, J.S. y X. Dong. (2007). Regulation of tradeoffs between plant defenses against pathogens with different lifestyles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104: 18842–18847.
- Strawn, M.A.** Marr, S.K. Inoue, K. Inada, N. Zubieta, C. y M.C. Wildemuth. (2007). *Arabidopsis* isochorismate synthase functional in pathogen-induced salicylate biosynthesis exhibits properties consistent with a role in diverse stress responses. *Journal of Biological Chemistry*. 282: 5919–5933.
- Summermatter, K.** Sticher, L. y J.P. Mettraux. (1995). Systemic responses in *Arabidopsis thaliana* infected and challenged with *Pseudomonas syringae* pv *syringae*. *Plant Physiology*. 108: 1379–1385.
- Uppalapati, S.R.** Ishiga, Y. Wangdi, T. Kunkel, B.N. Anand, A. Mysore, K.S. y C. L. Bender. (2007). The phytotoxin coronatine contributes to pathogen fitness and is required for suppression of salicylic acid accumulation in tomato inoculated with *Pseudomonas syringae* pv. tomato DC3000. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 20: 955–965.
- Van Loon, L.C.** (1997). Induced resistance in plants and the role of pathogenesis related proteins. *European Journal of Plant Pathology*. 103: 753–765.
- Verberne, M.C.** Verpoorte, R. Bol, J.F. Mercado-Blanco, J. y H.J.M. Linthorst. (2000). Overproduction of salicylic acid in plants by bacterial transgenes enhances pathogen resistance. *Nature Biotechnology*. 18: 779–783.
- Vernooij, B.** Friedrich, L. Goy, P.A. Saub, T. Kessmann, H. y J. Ryals. (1995). 2,6-dichloroisonicotinic acid induced resistance to pathogens without the accumulation of salicylic acid. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 8: 228–234.
- Vlot, A.C.** D.F. Klessig. y S.W. Park. (2008). Systemic acquired resistance: the elusive signal(s). *Current Opinion in Plant Biology*. 11: 436–442.
- Vlot, A.C.** Dempsey, D.A. y D.F. Klessig. (2009). Salicylic acid, a multifaceted hormone to combat disease. *Annual Review of Phytopathology*. 47: 177–206.
- White RF (1979) Acetylsalicylic acid (aspirin) induces resistance to tobacco mosaic virus.** *Virology* 99 410–412.
- Wildermuth, M.C.** Dewdney, J. Wu, G. y F.M. Ausubel. (2001). Isochorismate synthase is required to synthesize salicylic acid for plant defence. *Nature*. 414: 562–571.